

**FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE
UNIVERSITÉ PARIS VII**

ANNEE 1970

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Alain, Pierre, Yves CAVALAN

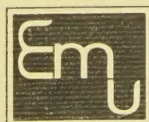
Né le 30 novembre 1944 à CLUSES (74)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**A PROPOS DE SEPT CAS D'INTOXICATION ACCIDENTELLE
PAR L'ACIDE THIAZOLIDINE CARBOXYLIQUE CHEZ L'ENFANT**

Président : M. M. GAULTIER, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550208_0030

**FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIÈRE
UNIVERSITE PARIS VII**

ANNEE 1970

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Alain, Pierre, Yves CAVALAN

Né le 30 novembre 1944 à CLUSES (74)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**A PROPOS DE SEPT CAS D'INTOXICATION ACCIDENTELLE
PAR L'ACIDE THIAZOLIDINE CARBOXYLIQUE CHEZ L'ENFANT**

Président : M. M. GAULTIER, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

- A MES CHERS PARENTS -

En témoignage de ma très grande
reconnaissance et de ma profonde
affection.

- A MA FEMME -

Pour l'amour et le soutien
qu'elle m'apporte.

- A RICHARD -

- A MES BEAUX-PARENTS, MES FRERES,

En témoignage de mon affection.

- A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. GAULTIER -

Professeur de la Clinique toxicologique de la
Faculté de Médecine de Paris - Médecin des
Hôpitaux.

Qui nous a permis de réaliser cette
thèse, et nous fait le grand honneur
de la présider,

Qu'il trouve ici l'expression de
notre très respectueuse reconnais-
sance.

- A MADAME LE DOCTEUR M.L. EFTHIMIOU -

Ex-Chef de clinique
Ex-Assistant des Hôpitaux de PARIS

En remerciements pour son aide
et ses conseils au cours de
l'élaboration de ce travail.

- A MESSIEURS LES DOCTEURS J. GRIMBERT et Y. PITON -

En remerciements pour l'aide
qu'ils nous ont apporté lors
de l'élaboration de ce travail.

- A TOUS MES MAITRES, A L'HOPITAL -

- A TOUS MES PARENTS ET AMIS -

I N T R O D U C T I O N

DEFINITION

L'état d'intoxication peut se définir comme l'ensemble des manifestations pathologiques créés par la pénétration dans l'organisme d'une substance étrangère, non vivante, quelle qu'en soit l'origine.

GENERALITES

L'importance extrême de la pathologie toxique en pédiatrie n'a pas à être soulignée ; elle ressort à l'évidence de l'observation quotidienne, comme des études statistiques de tous les pays.

Mais ces statistiques ne font état que des cas traités en milieu hospitalier. Elles font apparaître l'importance croissante de la pathologie toxique comme motif d'hospitalisation, et surtout comme cause de mortalité infantile, aussi bien en valeur absolue qu'en valeur relative.

JACOBZINER écrit : "Plus d'enfants de moins de six ans sont morts en 1955 d'intoxications accidentelles, que de l'ensemble des maladies infectieuses, pour la ville de NEW-YORK."

En France, les statistiques de l'Institut National d'Hygiène indiquent pour les enfants de 1 à 14 ans, un pourcen-

tage de décès dus aux intoxications (par rapport aux décès imputables à toutes autres causes), de 14,3 % en 1951, 19,3 % en 1955, 23 % en 1960, 24,3 % en 1963.

Les circonstances de l'intoxication sont évidemment des plus variées. Mais ce sont les ingestions accidentelles d'un médicament (dont les couleurs vives, le goût agréable, décuplent l'attrait), d'un produit d'entretien, de toilette, de beauté, par l'enfant de 1 à 6 ans (aux possibilités et initiatives d'investigation trop souvent sous-estimées) qui occupent de loin la première place, par la fréquence.

L'environnement joue aussi un grand rôle : on conçoit l'accroissement considérable des risques pour l'enfant peu surveillé, errant dans un local en désordre, à la recherche d'une activité, de sensations nouvelles, d'aventures...

Mais pourtant, souvent en cas de bonnes conditions, une seule minute d'inattention peut suffire...

Un élément fondamental de la prophylaxie de ces intoxications, est sans nul doute, une information des parents, qui doivent être avertis du caractère toxique des médicaments et de tout autre produit d'utilisation courante.

Ces derniers doivent être absolument rendus inaccessibles aux enfants.

Intoxications médicamenteuses =====

Les risques d'intoxication par les médicaments augmentent du fait de l'accroissement de la consommation pharmaceutique, de l'extraordinaire diversité des différentes spécialités.

Il est inutile de revenir sur le danger permanent que représente la "pharmacie familiale".

Des idiosynchrasies s'observent dans l'enfance pour un grand nombre de médicaments dont l'usage est sans risque chez l'adulte : le sujet de ce travail en est un exemple typique.

Il faut connaître ces produits, leur posologie en fonction de l'âge, du poids, parfois même de la surface corporelle.

Il existe de plus, chez l'enfant, des systèmes de détoxication et d'élimination dont la qualité n'est pas constante.

Sujet de ce travail

A la suite de plusieurs appels téléphoniques reçus en quelques mois au Centre Antipoisons de Paris de l'Hôpital Fernand Widal, on envisage la possibilité d'un effet secondaire peu connu, lors du surdosage accidentel, d'un certain médicament chez l'enfant.

Il s'agit d'un produit à visée trophique et protectrice sur le foie, fait d'acide thiazolidine carboxylique, commercialisé sous le nom d'HEPALIDINE, par les Laboratoires Médial-Ricker.

Le tableau clinique réalisé par ce surdosage accidentel est assez typique et, à chaque fois, à peu près identique.

L'objet de ce travail sera donc d'envisager tout d'abord la pharmacologie du produit et son devenir dans l'organisme.

.....

Dans un deuxième temps, nous étudierons les différentes observations des intoxications accidentelles retrouvées auprès des différents services hospitaliers concernés.

Nous reprendrons ensuite l'étude de la toxicité expérimentale faite chez l'animal jeune et adulte, en essayant de dégager les points communs avec les cas cliniques observés.

Nous tenons à remercier tout particulièrement le Laboratoire Médial, qui nous a confié différents documents à ce sujet, non encore publiés.

Enfin, lors d'une dernière partie, nous ferons une synthèse des différents éléments rassemblés jusque là, afin d'essayer d'établir la, ou les, attitudes thérapeutiques à adopter en cas de semblables absorptions accidentelles.

P H A R M A C O L O G I E

I - IDENTITE CHIMIQUE

L'Hépalidine est la forme pharmaceutique de l'acide thiazolidine carboxylique (A.T.C.), composé hétérocyclique soufré, présent, normalement, en petite quantité dans le foie.

Il répond à la formule :

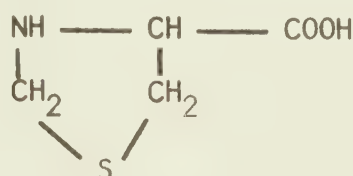


Fig. 1 : A.T.C.

II - MODE D'ACTION

L'A.T.C. est capable de fournir, par hydrolyse hépatique, aux systèmes enzymatiques du foie, des groupements thiols libres. Ceci se passe au niveau des mitochondries hépatiques, sous l'action d'une déshydrogénase spécifique :

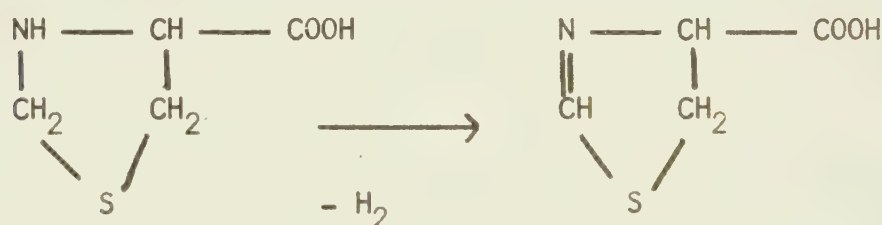
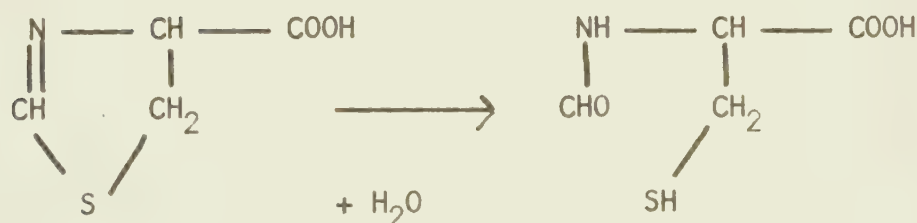
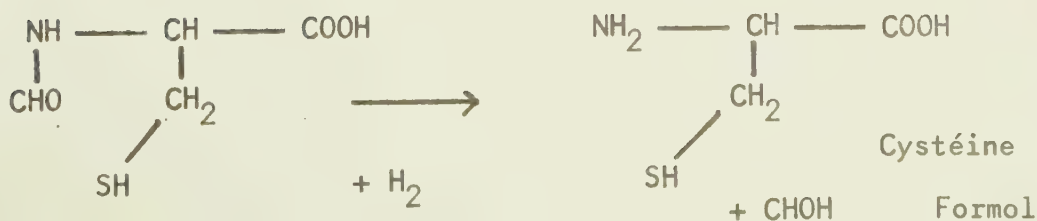


Fig. 2



N-Formylcystéine



L'A.T.C. se transforme par fixation d'une molécule d' H_2O , en une molécule de cystéine et une molécule de formol, par l'intermédiaire de la N-Formylcystéine. Cette réaction est réversible.

L'expérimentation clinique contrôlée par les tests biologiques a permis de constater que l'A.T.C. :

- protège l'hépatocyte contre la cystolyse,
- accélère la régénération cellulaire

et par là même possède une action détoxifiante. Ces deux aspects ont été contrôlés par l'étude des transaminases et des taux de prothrombine dans l'évolution biologique, de l'hépatite.

- stimule de façon générale la fonction hépatique.
- peut remplacer la cystéine comme facteur de croissance chez le rat carencé en cystéine.
- est aussi actif que la cystéine, comme détoxifiant en cas d'oedème, produit par la thiourée.

III - ABSORPTION DIGESTIVE

L'étude sur l'animal de l'absorption digestive de l'A.T.C., montre que 75 % de la dose administrée, a passé la barrière intestinale au bout de trente minutes.

Cette absorption est aussi rapide que celle du glucose ou du glycofolle. Pour étudier cette absorption, nous donnerons à des rats de 200 grammes, par sonde gastrique, 2 cm³ de solution d'A.T.C. à 26 ‰ à pH 7,5, soit 26 mg pour 100 g de poids vif.

Nous avons sacrifié les animaux, 30 minutes après.

Nous avons prélevé et lavé l'estomac, les intestins, et recueilli le sang sous Héparine.

...

	Quantité Ingerée	Q. Restant Estomac	Q. Restant Intestins	Hématocrite	Sang mg %	Plasma mg %
T.C (10)	52 mg	12 mg $\pm$ 2	4,5 $\pm$ 0,5	48	57	26,5

Fig. 3

Ce tableau met en évidence le transport préférentiel de l'A.T.C. par les hématies, compte tenu de l'hématocrite.

Cette absorption semble d'autre part très nettement influencée par le pH. En effet, en pH < 7, l'absorption se fait à 63 %, alors qu'en pH alcalin, elle se fait à 91 %.

	Q. Introduite en mg	Q. Absorbée en mg	% d'absorption
Sol à pH 5,7	83 mg	52 mg	63
Sol à pH 7,5	89 mg	82 mg	91

Fig. 4

IV - TRANSPORT SANGUIN

Cet A.T.C. après son passage de la paroi digestive, de façon intacte, est transporté par le sang jusqu'au foie, où il se fixe électivement.

Pour démontrer ce fait, nous faisons ingérer une forte dose d'A.T.C en solution à pH 7,5 (125 mg/100 g de poids) à des rats que nous sacrifions soixante minutes plus tard. Nous effectuons alors le dosage d'A.T.C. dans le sang et au niveau du foie.

Rats de 325 g	Q. Ingérée en mg	Sang en mg %	Foie en mg %
Témoins : 10	0	44 ± 3	166 ± 6
A.T.C : 10	375	67 ± 5	200 ± 9

Fig. 5

On voit par cette expérimentation qu'il existe en 60 minutes un important enrichissement en groupements sulphydriles du sang et du tissu hépatique.

Ensuite, au niveau du foie, l'A.T.C. va se transformer en cystéine et en formol.

Les expérimentations animales ont démontré cette transformation. In vitro, si l'on met en présence de l'A.T.C et des coupes de foie frais, on voit apparaître de la cystéine prête à l'utilisation.

V - METABOLISME DE LA CYSTEINE

La cystéine est un acide aminé, non indispensable, glycoformateur, provenant de la Méthionine et de l'Homocystéine.

Son utilisation métabolique va pouvoir alors se faire dans quatre voies différentes.

1) Oxydation

1,1 - Création de la cystine à partir de deux molécules de cystéine, par réalisation d'un pont disulfure.

1,2 - Rôle dans la sécrétion biliaire.

La cystéine s'oxyde sur son groupement SH pour donner

../

l'acide cystéine-sulfinique.

Une deuxième oxydation donne l'acide cystéique. Cet acide est alors décarboxylé et transformé en taurine.

La taurine se combine à l'acide cholique pour former l'acide taurocholique de la bile. Sa salification par le sodium, par exemple, conduit aux sels biliaires :

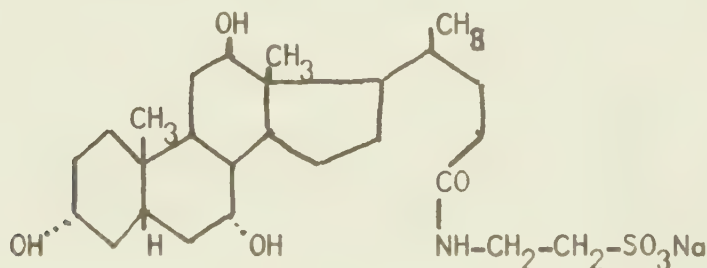
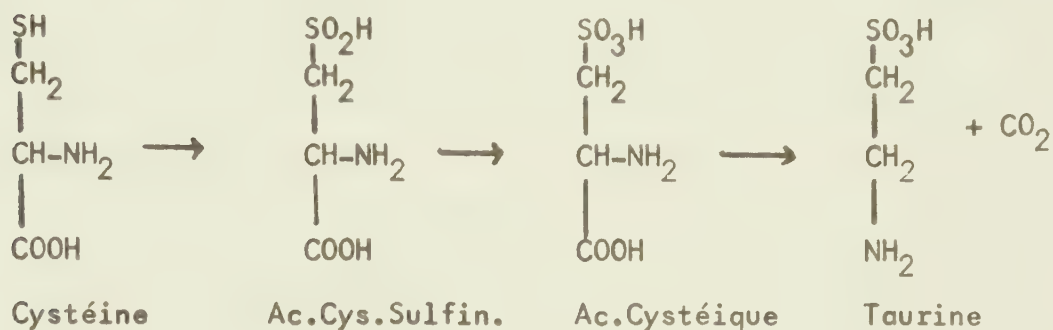


Fig. 6

2) Glycoformation

La cystéine transformée en acide cystéine-sulfinique est désaminée par transamination, en un dérivé sulfinique de l'acide pyruvique, l'acide sulfinyl-pyruvique, qui va se transformer en acide pyruvique



Fig. 7

...

3) Sulfoconjugaison

Les ions (SO_3H^+) oxydés en (SO_4H^{++}), ont un rôle important à jouer :

- on les retrouve dans les structures des mucopolysaccharides.
- dans les réactions de détoxication.

Les composés phénoliques (Phénylalanine tyrosine) au terme de leur dégradation, apparaissent dans les urines, sous forme de dérivés sulfoconjugués. Cette réaction se fait en présence d'A.T.P.

4) Décarboxylation

La mercaptoéthylamine, représentant la partie terminale du co-enzyme-A résulte de la décarboxylation directe de la cystéine.

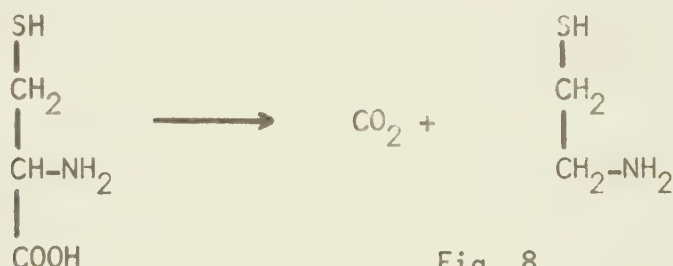


Fig. 8

VI - DEVENIR DU FORMOL

Le formol produit par ces molécules d'A.T.C, va suivre une voie oxydative conduisant au gaz carbonique, et à l'Eau, par l'intermédiaire de l'acide formique.

Cette réaction va se faire dans différents tissus, mais on sait par des expériences faites in vitro, que c'est le foie qui participe le plus activement à la transformation des formiates : les homogénats de foie sont capables d'oxyder la formaldéhyde.

...

TOXICITE CHEZ L'ENFANT

A - OBSERVATIONS

Ces faits ont été étudiés in vivo chez l'animal, en injectant à des lapins 0,1 M d'une solution de formol à 0,585 mMol/Kg et 0,2 M de solution de formiate de sodium (1,17 mMol/Kg) la même expérience a été conduite chez les mêmes animaux après mise hors circuit de leur foie sous narcose.

Il s'avère que l'élimination du sang de la formaldéhyde, se produit aussi rapidement après mise hors circuit du foie que dans les cas témoins.

Par contre, l'acide formique, qui s'est formé à partir de la formaldéhyde, ne s'élimine qu'avec un fort retard : sa demie-vie dans le plasma au C14, est prolongée à 112 mn par rapport aux cas témoins qui étaient à 45 mn. Après introduction de formiate, le foie étant mis hors circuit, l'élimination de l'acide formique est également fort gênée : $\frac{1}{2}$ vie à 130 mn, au lieu de 35 mn.

Ces expériences démontrent que le foie joue un rôle très important dans l'élimination de l'acide formique.

Cet acide formique va alors, au niveau des mitochondries hépatiques, se transformer progressivement en gaz carbonique, en présence d'A.T.P.

Si on administre de la formaldéhyde "marquée" au carbone 14, par voie buccale chez la souris, on constate que 40 % sont exhalés en gaz carbonique au cours des cinq premières heures. Six pour cent sont évacués avec les urines, surtout dans l'urée. Sept pour cent sont retrouvés dans les excréments et le bol intestinal. Au bout de 12 heures, il restait encore 36 % de carbone 14 dans le corps de l'animal.

Les particularités du métabolisme du formol sont importantes. En effet, comme nous le verrons dans un des chapitres suivants, ces dernières nous permettent d'entrevoir l'inutilité d'une diurèse osmotique neutre dans le traitement de l'intoxication par l'A.T.C.

OBSERVATION N° 1
=====

Juillet 1968

LE.... François, né le 30 janvier 1965.

Cet enfant, qui a alors 3 ans $\frac{1}{2}$, entre le 5 Juillet 68 pour convulsions, dans le service de Pédiatrie du Professeur DE MENIBUS, de ROUEN.

Dans les antécédents de l'enfant, on ne note rien de particulier :

La grossesse a été normale,

Un accouchement, à terme, normal,

P.N. : 3 650 grammes

Il a crié de suite. Pas de réanimation.

Pas de crises convulsives.

Il marche à un an.

Vaccins : antivariolique,

DT.Coq.Polio

Pas de B.C.G.

Maladies infantiles : Varicelle et rougeole.

Dans la famille :

Du côté des Parents : rien à signaler.

Fratricie : Un frère de 10 ans, bien portant

Une soeur de 15 ans, bien portante,

Le 5 Juillet 1968, à 13 heures, l'enfant est amené par ses parents en état de mal convulsif.

Il reçoit d'emblée, à l'arrivée, 5 cc de CHLORAL et de Bromure de Calcium. Il est intubé et ventilé sous oxygène.

L'interrogatoire va préciser les circonstances de l'accident.

Vers 11 heures 45 du matin, l'enfant vient vers sa mère en pleurant. Il serait tombé. Elle le prend dans ses bras.

Alors apparaissent des tremblements, au niveau des

...

bras et des jambes ; il s'agit de mouvements cloniques. Ils durent environ 15 à 20 minutes. Il n'y a ni morsure de langue, ni miction involontaire, le regard est fixe, le visage est pâle.

A 13 heures, à son arrivée à l'Hôpital :

Température : 37°3

Poids : 15 Kg.

L'enfant est inconscient et agité. Il existe des mouvements de pronosupination forcés, une déviation conjuguée de la tête et des yeux du côté gauche, des mouvements pendulaires des globes oculaire, et une petite mydriase bilatérale.

Il réagit aux pincements ; le tonus est symétrique. Les réflexes ostéo-tendineux sont présents et symétriques. Les photomoteurs sont présents . On ne note pas d'asymétrie faciale nette.

L'auscultation pulmonaire est normale. Il n'y a pas d'encombrement respiratoire. Le coeur est à 100, régulier sans souffle. La tension artérielle, à 13 de Maxima.

A 13 heures 55, on retrouve une boîte d'HEPALIDINE où il manque sept comprimés, soit 700 mg d'A.T.C.+

Il reçoit alors 1,5 cc de Chloral et 3 cg de GARDENAL Intra-musculaire, qui seront renouvelés vers 21 heures.

Les examens pratiqués en urgence montrent :

- Une ponction lombaire normale,
- Des fonds d'yeux normaux,
- Une glycémie à 2,40 par litre,
- Du glucose et de l'acétone dans les urines.

L'enfant se réveille vers 18 heures.

Le lendemain matin, 6 Juillet, à 10 heures, l'examen

est normal.

Le 7 Juillet 1968, la radio du crâne ne montre pas de lésion osseuse, et l'examen clinique est normal.

Le 9 Juillet 1968, l'enfant quitte le service avec un traitement par ALEPSAL 1,5 x 4

Le 1er Août 1968, on fait un électroencéphalogramme qui est normal. On continue le traitement par ALEPSAL.

L'enfant est revu en contrôle, en Novembre 1968 : l'examen clinique est normal. A l'électroencéphalogramme, on note un aspect un peu aigu durant le sommeil et lors de l'éveil. Le fond d'oeil et les radiographies du crâne sont normaux. On continue le traitement par l'ALEPSAL.

Un nouveau contrôle, en Juin 1969, donne un électroencéphalogramme normal.

Au total, il s'agit de manifestations convulsives survenues à la suite de l'ingestion de 700 mg d'A.T.C. chez un enfant de 3 ans $\frac{1}{2}$, soit une dose de 45 mg/Kg.

o
o o
o

OBSERVATION N° 2 Juillet 1968
=====

V.... Cécile, née le 10 octobre 1965.

Il s'agit d'une fillette de 3 ans qui entre dans le service de pédiatrie du Professeur DEBRUXELLES, de CAMBRAI, le 27 Juillet 1968, à 18 heures 15, pour épisode convulsif.

...

L'enfant avait reçu 4 cg de GARDENAL, en intramusculaire, en ville.

Il s'agit d'une douzième enfant d'une famille de douze dont un frère aurait fait des convulsions. Cette enfant a eu une fracture du tibia. Elle a reçu les vaccins habituels. Elle a eu la varicelle.

Il n'existe pas d'antécédents héréditaires particuliers.

Histoire de la Maladie :

Le 27 Juillet 1968, vers 15 heures, la mère retrouve un flacon d'HEPALIDINE dans lequel il manquait 17 comprimés, soit 1 700 mg d'A.T.C.

Trente minutes environ après l'absorption, s'installe une perte de conscience brutale avec des convulsions généralisées, tonico-cloniques. La durée de l'épisode est évaluée à 15 ou 20 minutes, environ.

A l'admission à l'hôpital, soit à 18 heures 15, les mouvements convulsifs ont disparu ; il existe une obnubilation importante de la conscience, avec une agitation extrême.

La température est à 37°, le pouls, à 130 par minute, la respiration, à 30 mn, et la tension artérielle, à 10/5. L'enfant pèse 14 Kg.

L'examen neurologique, en dehors d'une hypotonie, d'une areflexie rotulienne et achilléenne, est normal.

L'examen viscéral est négatif. Le fond d'oeil ne montre qu'une discrète hyperhémie papillaire bilatérale.

Le ionogramme sanguin et le pH sont normaux.

L'enfant est alors mis sous perfusion intra-veineuse de sérum glucosé hypertonique et sous surveillance clinique qim-ple.

A 19 heures, le même jour, l'agitation disparue, le réveil est obtenu sous invigoration intense. L'examen neurologique montre déjà une régression de l'hypotonie, tandis que les réflexes ostéo-tendineux restent toujours absents.

Dans les heures qui suivent, l'état de l'enfant, surtout sur le plan neurologique, ne va cesser de s'améliorer. La conscience est normale à 24 heures, avec toutefois de courtes phases d'excitation psycho-motrice et des colères brèves.

Le 28 Juillet 1968, l'examen neurologique est normal, et apparemment aucune séquelle neurologique ne se fait jour.

Les radiographies du crâne sont naturellement normales. L'examen des urines est négatif. La diurèse est restée bonne.

Le 9 Août 1968, on fait un électroencéphalogramme, soit 12 jours après cet épisode aigu. Ce dernier montrait un rythme de base dans les limites de la normale pour l'âge, avec quelques ondes diphasiques occipitales, à front raide.

Il n'était alors pas possible de dire si ces anomalies irritatives postérieures étaient d'origine toxique ou non.

Au moment de sa sortie, aucune symptomatologie anormale n'était observée. L'enfant n'a pas été revue depuis.

Au total, il s'agit de manifestations convulsives, survenues à la suite de la prise de 1 700 mg d'A.T.C chez une enfant de 3 ans, soit une dose de 120 mg/Kg.

OBSERVATION N° 3
=====

Novembre 1968

EL.... Patrick, né le 10 avril 1966.

Cet enfant, alors âgé de 2 ans $\frac{1}{2}$, absorbe accidentellement 6 comprimés d'Hépalidine, soit 600 mg d'A.T.G.

Patrick est né normalement, à terme, à la suite d'une grossesse sans histoire. Le poids à la naissance était de 3 500 g. Il a crié de suite. C'est le quatrième enfant de la famille. Les parents, les frères et soeurs sont tous bien portants. Le seul fait à signaler est une allergie familiale aux tétracyclines.

Patrick a reçu comme vaccinations :

- D.T Coq-Polio,
- B.C.G.
- anti-variolique.

Dans les antécédents médicaux, il a fait une toxicose à l'âge de 8 mois, et il présente des angines à répétition. A 12 mois, Patrick fait une chute sur le crâne avec fracture radiologique, sans complication.

Histoire de la maladie

En Novembre 1968, Patrick absorbait 6 comprimés d'A.T.C. (600 mg) vers 14 heures 30.

Immédiatement, les parents l'ont emmené dans une clinique de CASABLANCA où un lavage d'estomac a été pratiqué environ 1/4 d'heure après l'absorption.

Une demie heure plus tard, l'enfant présentait des crises convulsives subintrantes qui devaient durer de 15 heures 15 à 18 heures, malgré l'emploi des anticonvulsivants habituels.

Puis, à partir de 18 heures, l'enfant tombait dans un coma profond. Un traitement par voie parentérale a été institué, comportant : sérum glucosé, Vitamine C, Pénicilline.

A 23 heures, l'enfant avait repris connaissance. Il devait rester en observation encore 24 heures à la clinique, puis il est rentré chez lui en bon état, avec un examen clinique parfaitement normal.

Lors de la phase de coma, un petit bilan a été pratiqué :

- Dans les urines : Sucre : 0 - Acétone : 0
Albumine : 0
Culot normal.
- Dans le sang : Ionogramme) Normaux.
Réserve alcaline)

L'enfant a été revu chaque semaine, le mois qui a suivi son intoxication. Il n'a gardé aucune séquelle de ses crises convulsives. Un électroencéphalogramme pratiqué s'est révélé tout à fait normal.

Donc, l'enfant a présenté des crises convulsives subintrantes, à la suite de l'absorption accidentelle de 660 mg d'A.T.C, soit, approximativement, 45 mg/Kg de poids.

o
o o
o

OBSERVATION N° 4
=====

Janvier 1969

NE..... Brigitte, deux ans.

Cette enfant, âgée de deux ans, est hospitalisée le 24 janvier 1969, à la clinique Pédiatrique du Professeur NEIMANN, pour une absorption accidentelle d'un nombre impossible à déterminer de comprimés d'Hépalidine (peut-être 20 comprimés).

Cette absorption s'est produite vers 9 heures du matin. L'enfant arrive à l'hôpital vers 10 heures 30, en état de mal convulsif.

...

Ce dernier nécessite alors l'action conjuguée du Valium intra-veineux et du Gardénal Sodique intra-musculaire.

A 18 heures, l'enfant était encore dans un coma profond. Elle ne reprendra connaissance que dans le courant de la nuit.

Les examens sanguins pratiqués en urgence montraient :

- Un pH à 7,25 ;
- un bicarbonate standard à 15 mEq/litre,
- une PCO_2 à 32 Torr
- Ionogramme : Na : 133 mEq/litre
 Cl : 98 MEq/litre
 K : 4,9 mEq/litre.
- Hémogramme normal.

A l'électroencéphalogramme, on notait un rythme ralenti avec un fond d'ondes delta à 3 cycles par seconde, fortement voltées et symétriques.

Un nouvel électroencéphalogramme fait le 27 Janvier 1970 montrait la persistance des mêmes signes aigus, mais avec une nette amélioration.

L'enfant, dans un deuxième temps, fait une pneumopathie banale. Elle quitte le service le 1er Février 1969, en bon état et sans séquelles.

Il s'agit d'une absorption de 20 comprimés environ d'A.T.C, soit une dose d'environ 170 mg/Kg, ayant entraîné des phénomènes convulsifs avec acidose.

o
o o
o

OBSERVATION N° 5
=====

Février 1969

Cette observation n'est malheureusement que la transcription résumée des souvenirs du Docteur CHARLAS, de MEKNES ;

Il s'agissait d'une enfant de trois à quatre ans, ayant ingéré une quantité indéterminée de comprimés d'Hépalidine. Le médicament avait été prescrit à la mère par le médecin traitant. Cette dernière, de comportement hermétique, avait avancé, sous toute réserve, le chiffre de 6 à 7 comprimés d'A.T.C.

Des troubles de l'équilibre avaient attiré l'attention des parents, qui ne se sont inquiétés qu'après avoir constaté la disparition du flacon, retrouvé ensuite vide.

L'enfant a été amenée, inconsciente, au médecin de la mère, qui l'a fait évacuer sur MEKNES. On n'a pas noté de mouvements convulsifs, durant toute cette phase du coma.

Le Docteur CHARLAS aurait vu alors l'enfant, soit quatre heures après l'ingestion du produit, d'après les parents.

A l'examen, l'enfant présentait des troubles de la conscience, sans signe de localisation. Le lavage gastrique n'avait rien ramené. !

Le ionogramme sanguin était normal. Le traitement a été basé sur une réanimation hydro-électrolytique banale.

En quarante huit heures, l'évolution s'est faite favorablement.

Cette fois-ci, il s'agit de la prise de 6 à 7 comprimés chez une enfant de 2 ans et qui, apparemment, n'a présenté qu'une phase de coma de plusieurs heures.

o
o o
o

OBSERVATION N° 6

Août 1969

=====

DU..... Aude, âgée de 2 ans.

...

Aude, belle enfant de 11 Kg, est amenée par ses parents dans le service de Médecine du Centre Hospitalier de MOULINS, pour un état d'agitation

Cette enfant avait absorbé, peu de temps auparavant, deux comprimés d'Hépalidine, soit 200 mg d'A.T.C.

A l'arrivée, l'enfant est très agitée. Elle reçoit 4 cg de Gardénal intra-musculaire.

Très rapidement, le comportement redevient normal, et l'enfant est rendue à sa famille.

o
o o
o

OBSERVATION N° 7
=====

Août 1969

X.... âgé de 3 ans.

Il s'agit d'un enfant de trois ans, dont on ne connaît pas les antécédents, qui est admis à l'Hôpital d'AGADIR, dans le service de réanimation médicale pour une absorption accidentelle de 16 comprimés d'A.T.C, remontant à quelques heures.

Le 26 Août, l'enfant arrive à l'hôpital, dans le coma, avec phénomènes convulsifs. Il est alors mis sous oxygène, en perfusion intra-veineuse avec sérum bicarbonaté, Calcium (1 ampoule), Coramine, Hydrocortisone (50 mg) et Phénergan ($\frac{1}{2}$ ampoule intra-musculaire).

On lui fait un lavage d'estomac.. La calcémie est alors à 165 mg par litre, soit 8,4 mEq par litre, et la température est à 41 °.

Le lendemain, l'enfant est toujours dans le coma. On renouvelle la perfusion en ajoutant du Gardénal. La mort va alors survenir en état de mal convulsif avec hypothermie à 35° et une glycémie à 0,50 par litre. La ponction lombaire était

normale (3 éléments, 0,30 g d'albumine et 0,25 g de glucose).

Nous n'avons hélas pas plus de détails pour le seul accident mortel de notre série.

De toute façon, il s'agit d'une absorption d'A.T.C, évaluée à 120 mg/Kg, ayant entraîné le décès de l'enfant après 24 heures, en état de mal convulsif, hypothermie et hypoglycémie.

o
o o
o

TOXICITE CHEZ L'ENFANT

B - RESULTATS

Ce ces sept observations, assez stéréotypées, se dégagent un certain nombre de points communs et caractéristiques.

1 - Age

On constate que les enfants ont tous un âge minime, compris entre deux et quatre ans. C'est l'âge où les convulsions occasionnelles sont si fréquentes, notamment d'origine toxique.

Ainsi, nous avons deux enfants de deux ans (Observ. n° 4 & 6) ; un enfant de 2 ans $\frac{1}{2}$ (Observ. N° 3) ; deux enfants de trois ans (Observ. 2 et 7) et un enfant de trois ans $\frac{1}{2}$ (Observ. N° 1).

2 - Doses absorbées

Ces dernières sont très variables d'une observation à l'autre. La dose minima ingérée est de 200 mg, soit deux comprimés (Observ. N° 6)

Puis, nous avons 600 à 700 mg d'A.T.C (6 à 7 comprimés) dans les observations N° 1, 3, 5.

Enfin, dans les trois dernières, les doses absorbées sont importantes, car elles s'échelonnent de 1 600 mg à 2 g : Obs. N° 2, 4, 7.

Dans le cas N° 6, de MOULINS, toute la symptomatologie de l'absorption s'est résumée à une simple agitation, pour une dose d'environ 20 mg/Kg (200 mg).

Mais, dès que nous atteignons des doses de 600 mg, nous voyons apparaître les manifestations neurologiques, soit pour une dose de 50 à 60 mg par kg de poids.

La posologie, comme nous le verrons plus loin, conseillée par le laboratoire, chez l'enfant, à la suite des études toxicologiques effectuées chez l'animal, est de 6 mg/Kg.

Sans être étroite, la marge de sécurité en pareilles circonstances, n'est néanmoins pas considérable : 4 à 5 fois la posologie habituelle.

3 - Signes neurologiques

a) Nos observations ont toutes en commun, la rapidité d'apparition des troubles de la conscience, et des phénomènes convulsifs. En effet, ces dernières manifestations surviennent une demie heure à une heure et demie après l'ingestion du produit.

Ainsi, dans le premier cas, les crises convulsives surviennent trente minutes après l'absorption.

Dans la troisième observation, malgré la diligence du lavage d'estomac (1/4 d'heure après l'absorption), l'enfant présente dans la demie heure qui suit, des phénomènes convulsifs subintrants qui vont durer plus de deux heures.

Dans le quatrième cas, à NANCY, les phénomènes convulsifs sont déjà présents, une heure et demie après l'absorption.

Dans le cinquième cas, on note une phase de coma vigil, sans mouvements convulsifs. Mais, le peu de précision de cette observation nous oblige à être prudent quant à l'interprétation. Il est plausible de penser que l'enfant a dû présenter des convulsions bien avant, et qui n'ont pas dû être remarquées.

Cette précocité d'apparition des convulsions est directement liée à la rapidité d'absorption digestive de l'A.T.C, constatée lors des expérimentations animales, citées dans le chapitre précédent.

Dans la troisième observation, le lavage d'estomac, bien que pratiqué un quart d'heure après l'absorption, n'a pas empêché les convulsions d'apparaître.

b) Les manifestations neurologiques sont essentiellement constituées de crises tonico-cloniques généralisées, suivies d'une phase de coma plus ou moins prolongée.

La seule anomalie neurologique, constatée à l'examen, a été une aréflexie avec hypotonie, régressive spontanément dans le deuxième cas. Il s'était donc agi de convulsions suivies de phases stertoreuses, sans signes de localisation, ni déficit post critique.

Dans l'observation de Meknès, on ne note pas de phénomène convulsifs. Sont-ils passés inaperçus ? A Moulins, tout s'est résumé à une simple agitation, en rapport avec la faible dose absorbée.

A Cambrai (N° 2), la période post-convulsive, s'est traduite par une obnubilation importante avec phase d'agitation.

c) Ces manifestations neurologiques ont, dans l'ensemble, bien régressé sous traitements anti-comitiaux, habituels : Phéno-barbital sodique, Valium, Chloral.

A Agadir (Obs. N° 7), malgré les médications administrées, l'enfant décèdera en état de mal convulsif et hypothermie. Mais, les renseignements concernant cet accident sont peu précis. Des anomalies humorales se sont d'autre part surajoutées.

d) A l'électroencéphalogramme, des anomalies ne seront retrouvées que dans deux cas sur quatre.

Ainsi, à Nancy (Obs. N° 4), on notera des petites anomalies symétriques à type d'ondes delta à trois cycles par seconde, qui vont diminuer lors du contrôle suivant. A sa sortie, l'enfant va bien. Nous ne savons pas s'il a été refait un E.E.G et quel en était le résultat. Ces E.E.G ont été faits immédiatement après l'épisode initial.

Dans l'observation N° 2, l'E.E.G. pratiqué 12 jours après les convulsions, montrait un rythme de base dans les limites de la normale, avec toutefois quelques ondes diphasiques occipitales à front raide. Les médecins se sont posé le problème de l'action activatrice de l'A.T.C. L'enfant est rentré chez lui en bon état, depuis, il n'y a pas eu de contrôle encéphalographique.

Dans les deux autres cas, les électroencéphalogrammes ont été pratiqués plus de trois semaines après l'épisode initial. Ils se sont révélés tout à fait normaux.

4 - Modifications humorales

Dans un cas, à Nancy (Obs. N° 4), il a été constaté biologiquement des modifications du pH et de la réserve alcaline : pH : 7,25 et Base Standart : à 15 mEq/litre, traduisant une acidose métabolique non compensée avec PCO_2 normale, pour une absorption importante de 2 g d'A.T.C.

Nous possédons deux autres cas, où séparément la Réserve alcaline et le pH ont été contrôlés :

- Obs. N° 2 : pH normal,
- Obs. N° 3 : Réserve alcaline normale.

Il n'a pas été noté d'anomalies du ionogramme sanguin.

Par contre, l'intoxication par l'A.T.C. semblerait provoquer des modifications de la glycémie, comme nous le reverrons lors de l'étude de l'intoxication chez l'animal. En effet, dans l'observation de Rouen (N° 1), la glycémie faite environ deux heures à deux heures et demie après l'absorption nous donne un chiffre de 2,40 g par litre. Cette hyperglycémie s'accompagne d'une glycosurie.

Le prélèvement a été fait au moment où l'enfant convulsait, ou peu de temps après. Or, on connaît la banalité d'une hyperglycémie en cas de souffrance cérébrale (convulsions, déshydratation, encéphalites..).

Le seul autre dosage de la glycémie que nous possédions, se situe dans la septième observation, dont l'absorption importante d'A.T.C a entraîné le décès de l'enfant, plus de vingt-quatre heures après l'absorption. Le chiffre trouvé à ce moment-là était de 0,50 par litre. Il ne semble pas que l'enfant ait reçu du sérum glucosé intra-veineux. S'agit-il d'une conséquence du jeûne ? De l'intoxication ?

Dans cette même observation, nous notons, sans pouvoir l'interpréter, une calcémie à 168 mg par litre.

5 - Traitements pratiqués.

a) Lavage d'estomac

Il a été pratiqué trois fois, sur sept cas. Dans l'observation n° 3, il a été fait 1/4 d'heure après l'absorption du médicament. Malgré cette précocité d'action, l'enfant a présenté dans la demie heure qui a suivi, des phénomènes convulsifs.

Dans les deux autres cas, le lavage a été fait sur des enfants inconscients et surtout plusieurs heures après l'absorption de l'A.T.C. Nous n'avons aucun renseignement sur la technique employée dans ces cas.

b) Anti-convulsivants

Les médicaments employés dans tous les cas ont été les produits habituellement utilisés en présence de phénomènes convulsifs.

Tout d'abord le GARDENAL Sodique par voie intramusculaire, à des doses de 3 à 6 cg suivant l'âge et le poids de l'enfant (0,5 cg/Kg). En fonction de l'état clinique de l'enfant (cédation ou non des convulsions), cette thérapeutique est employée seule, ou plus volontiers, associée à d'autres anti-épileptiques.

Pour se faire, le CHLORAL Intra-veineux, le Bromure de Calcium et le Diazepam surtout (VALIUM), ont été utilisés avec succès dans la plupart des cas.

Dans l'observation n° 3, les crises convulsives ont résisté aux anti-épileptiques. Il en est de même dans la septième observation où les anticomitiaux majeurs n'ont pas été donnés d'emblée. L'enfant est décédé en état de mal convulsif, hyperthermie et hypoglycémie.

c) Réanimation hydroélectrolytique

Cette dernière a été réalisée en général par la pose d'une perfusion intra-veineuse de sérum glucosé à 5 ou 10 %, de sérum bicarbonaté. Cette technique contribue-t-elle à l'éli-

mination du produit ingéré ? Nous ne le pensons pas, en raison du métabolisme hépatique de l'A.T.C. et de ses métabolites. En tous cas, elle apporte des calories et permet la correction des troubles électrolytiques éventuels, Elle nous donne, d'autre part, une voie d'abord pour l'emploi des anticomitiaux à action rapide.

Tels sont les principaux points importants qui se dégagent de ces sept cas.

o
o o
o

TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

- EXPERIMENTATIONS

- RESULTATS

Ces études concernant les phénomènes cliniques, et biologiques survenant lors d'une intoxication aiguë par l'A.T.C, ont été faites sur différents animaux de laboratoire, principalement le rat.

ETUDE QUANTITATIVE

=====

1 - Chez le rat

a) Toxicité aiguë :

Tout d'abord on a étudié la dose minima mortelle pour des animaux d'âge différent. Pour cela, il a été employé des posologies variant de 600 à 1200 mg/Kg d'A.T.C par voie orale.

On a utilisé trois lots de 10 rats des deux sexes, représentant trois populations d'âge différent : 24 jours, 42 jours et 4 à 5 mois (400 g de poids).

De cette étude quantitative, il ressort que chez le jeune animal de 24 jours, 600 mg par Kg d'A.T.C. représentent environ la dose minimum mortelle. Cette dose passe à 1 g par Kg, pour les rats de 42 jours, et à plus de 1,2 g/Kg, chez les animaux de 400 g, âgés de 4 à 5 mois.

Il existe donc une variation très nette de la toxicité en fonction de l'âge. Chez le jeune animal, la posologie toxique est égale à la moitié de celle de l'adulte.

b) Toxicité chronique :

Cette dernière est de 250 mg par Kg et par jour. Cette posologie a été administrée de façon continue pendant deux mois sans effet secondaire particulier.

2 - Chez la souris

La souris est un peu plus sensible que le rat, en matière de toxicité aiguë. La dose minimum mortelle est de 400 mg par Kg. La DL_{50} per os est de l'ordre de 1g/Kg.

3 - Manifestations cliniques obtenues

On prend un lot de quatre rats de 500 g chacun, âgés de 4 mois environ.

On leur administre par gavage gastrique une solution aqueuse, contenant 1 g d'A.T.C, soit effectivement une dose de 2 g/Kg. Nous savons que la dose minimum mortelle est de 1,2 g/Kg dans ce cas.

Au bout de vingt à trente minutes, vont apparaître des phénomènes tout à fait anormaux dans le comportement des animaux.

En effet, l'activité jusque là normale va être coupée de phases d'adynamie avec aplatissement au sol, suivies de périodes d'agitation, avec émission de matières fécales en grande quantité.

Intriqué dans tout cela, il existe des phases avec clonies paroxystiques localisées, au niveau des pattes, de la mâchoire.

Dans la demie heure qui suit l'ingestion de l'A.T.C, les signes nerveux vont se majorer. En effet, les animaux présentent alors des phases avec clonies généralisées, redressement de la tête sur le corps, du corps sur les pattes postérieures, et chute en arrière. Ces crises vont se succéder, de plus en plus rapprochées, pour aboutir à la mort des quatre rats en deux à trois heures.

Tel est l'aspect clinique réalisé chez le rat, par l'ingestion d'une dose massive d'A.T.C. Les manifestations nerveuses sont donc au tout premier plan.

ETUDE QUALITATIVE

=====

Le métabolisme de l'A.T.C. a été étudié de façon qualitative en cas d'intoxication aiguë chez le rat, et d'absorption de doses non toxiques.

1 - Protocole

Pour cela, l'acide thiazolidine carboxylique, et ses dérivés métaboliques, cystéine et formol, ont été recherchés dans le sang, les urines, et le liquide céphalo-rachidien, après administration orale de doses non toxiques (300 mg/Kg) chez le rat adulte, ou de doses toxiques chez le jeune rat, le rat adulte, et le rat relativement âgé.

A titre comparatif, il a été administré du formol par voie intra-veineuse, de la cystéine par voie orale, intra-veineuse et intra-péritonéale.

2 - Conclusions

De ces différentes expérimentations, il ressort plusieurs points importants :

L'A.T.C. administré par voie orale à la dose de 2 g/Kg de poids vif, c'est-à-dire un chiffre supérieur à celui de la toxicité aiguë, provoque chez tous les animaux, l'apparition d'un syndrome nerveux.

Ce syndrome est particulièrement net et très précoce chez le jeune animal, chez qui il est rapidement fatal.

Différents dosages ont été effectués. Ils montrent que l'A.T.C. passe très bien la barrière hémato-méningée chez le jeune animal. Il n'en est pas de même chez l'animal adulte, ou le vieux rat. D'autre part, la cystéine ne passe pas la barrière hémato-méningée. Il en résulte que seul l'A.T.C. passe dans le liquide céphalo-rachidien.

Chez le jeune animal, ce passage se fait en trop grande quantité, pour être métabolisé entièrement et immédiatement. Chez l'adulte, ou le rat âgé, la quantité qui passe dans le L.C.R. est très faible et immédiatement dégradée.

Au cours de ces expérimentations, il a été retrouvé du formol (Réaction SCHIFF positive) dans le liquide céphalo-rachidien de rats adultes ayant reçu 2 g d'A.T.C. par Kg de poids vif et per os.

Il n'est pas inutile de rappeler que le formol est toxique pour les différentes muqueuses, respiratoires et digestives, notamment. Il est également toxique au niveau de l'encéphale : on a ainsi pu réaliser expérimentalement un oedème aigu cérébral pur, sans lésions vasculaires, grâce à l'injection intra-ventriculaire d'une solution de formol à 10 %.

Nous allons étudier maintenant les perturbations biologiques engendrées par l'A.T.C.

EFFETS BIOLOGIQUES =====

Provoqués par des posologies toxiques d'A.T.C. :

1 - Action sur la glycémie

a) Protocole :

La glycémie a été suivie chez des rats mâles "Charles River" pesant entre 130 et 160 g, à jeun depuis 24 heures. Les prélèvements ont été faits sous anesthésie générale à l'Uréthane.

* Dans une première expérimentation, on a étudié les différentes glycémies à des moments déterminés, après l'absorption de 500 mg par Kg d'A.T.C. (Dose fixe, temps variable).

Fig. 9 :

500 mg/Kg d'ATC

	Témoins	Traités
15 mn	0,99 ‰	0,88 ‰
30 mn	0,84 ‰	0,76 ‰
60 mn	0,90 ‰	1,44 ‰
120 mn	0,88 ‰	1,23 ‰

Glycémie moyenne
de 5 animaux.

* Dans une deuxième épreuve, la glycémie a été étudiée à un temps précis de l'absorption, pour une posologie variable d'A.T.C. (Temps : 60 minutes - Fig. 10)

Posologie mg/Kg	Glycémie ‰ Moyenne de 10 Animaux
Témoins	1,25
100	1,44
200	1,59
400	1,96
800	2,03

Temps = 60 minutes ; Glycémie moyenne de
10 animaux.

b) Résultats

Tout d'abord, il faut signaler que les différences des glycémies chez les témoins proviennent des facteurs climatiques, lors des deux expériences (30 à 34°C, lors de la deuxième expérience) et du fait que les animaux n'étaient à jeun que depuis 12 heures dans cette même deuxième expérience.

Nous voyons qu'à posologie constante, il existe tout d'abord une légère tendance à l'hypoglycémie à la 30e minute, et qui existe déjà dès la 15e minute. Puis, fait suite une hyperglycémie maximum à la 60e minute. A ce moment-là, 50 % des animaux meurent.

A la soixantième minute, l'hyperglycémie est d'une part nette, et il existe, d'autre part, une relation entre la dose administrée et le taux de cette hyperglycémie.

Pour ce qui est de l'hypoglycémie de départ, des études ultérieures doivent être entreprises à ce sujet.

2 - Interaction de l'A.T.C. à doses toxiques et du Pentobarbital à doses anesthésiques.

Pour cette expérimentation, trois lots de rats de 230 g ont été utilisés.

- 1 lot reçoit 850 mg/Kg d'A.T.C. ;
- 1 lot reçoit du Pentobarbital à la dose de 60 mg/Kg par voie intra-péritonéale.
- 1 lot reçoit l'A.T.C. + le Pentobarbital.

Elle se fait à la température du laboratoire.

On note différents critères qui sont :

- § le temps de latence d'induction du sommeil ;
- § le temps de sommeil jugé sur la perte du réflexe de redressement ;
- § le moment de mortalité des animaux, ou temps de survie ;
- § la température corporelle, à trois moments différents.

		A.T.C.	A.T.C + Pento- Barbital	Pento- Barbital
Température du corps	0 mn	37°4	37°9	37°7
	60 mn	37°8	35°8	35°6
	120 mn	36°8	37°8	36°9
Temps de Latence d'in- duction du sommeil		—	4 mn	2'58"
Temps de Sommeil		—	107 mn	124 mn
Temps de Survie		77 mn	178 mn	—
Mortalité en %		66	100	0

Fig. 11

On voit d'après ces résultats que :

- le taux de mortalité n'est pas sensiblement modifié.
- Le temps de survie est significativement prolongé en cas d'association d'A.T.C. et Pentobarbital.
- Par rapport au Pentobarbital seul, l'A.T.C. raccourcit le temps de sommeil.
- l'A.T.C. prolonge le temps d'induction du sommeil (4 minutes contre 2 minutes 58").

Il existe donc, pour des doses toxiques d'A.T.C, un effet protecteur du Pentobarbital par prolongement du temps de survie.

CONCLUSIONS =====

En résumé de tout ceci, nous pouvons dire :

- 1) Qu'à fortes doses, l'A.T.C. provoque un syndrome ner-

- 2) L'A.T.C. passe la barrière hémato-méningée pour se dissocier très rapidement en cystéine, et fort probablement en formol.
- 3) Ce passage est d'autant plus marqué que l'animal est plus jeune.
- 4) L'A.T.C. semble provoquer des modifications de la glycémie
 - Hypoglycémie de départ, rapide et fugace, à laquelle fait suite :
 - Une hyperglycémie qui semble proportionnelle à la dose ingérée.
- 5) Le Pentobarbital prolonge la survie des rats intoxiqués, mais il apparait une dysrégulation thermique.

o
o o
o

S Y N T H E S E

Après avoir envisagé les différentes expérimentations réalisées au sujet de l'intoxication aiguë par l'acide thiazolidine carboxylique chez l'animal, nous pouvons extraire les principaux points communs avec la pathologie toxique observée chez l'enfant.

1 - Age

Comme nous venons de le voir, le jeune âge est caractérisé par sa sensibilité particulière à l'A.T.C.

Elle est en rapport avec un passage hématoméningé rapide, et important, qui ne se produit pas chez l'adulte.

2 - Doses absorbées

Il ressort de toute évidence que l'enfant est bien plus sensible que le rat adulte en ce qui concerne les doses absorbées. Chez l'enfant, les manifestations neurologiques apparaissent à des doses avoisinant les 30 à 40 mg/Kg. Chez le rat, 200 mg/Kg restent sans effet particulier. Nous ne possédons pas la dose minimum toxique chez le jeune animal ; nous savons, par contre, que la dose minimum mortelle est de 600 mg/Kg chez le jeune rat de vingt-quatre jours.

Il serait peut-être intéressant dans des études ultérieures de déterminer cette dose minimum toxique, afin de la comparer avec celle trouvée chez l'enfant.

Le Laboratoire MEDIAL-RICKER, conscient du problème, diffuse son produit en conseillant chez l'enfant une dose de 6 mg/Kg de poids vif.

...

3 - Passage hématoméningé

Après un passage digestif aussi rapide que le glucose et le glyocolle, l'acide thiazolidine carboxylique va traverser de façon intacte, en grande quantité, la barrière hématoméningée et provoquer l'apparition des manifestations neurologiques caractéristiques.

Il est logique de penser que cette toxicité cérébrale va se manifester sous l'influence de l'apparition, au niveau des hémisphères cérébraux, de Formol. Néanmoins, on est en droit de se demander si l'A.T.C. lui-même ne possède pas une action irritative à ce niveau.

4 - Syndrome nerveux

Il existe une certaine similitude entre le syndrome clinique réalisé chez l'animal et les crises tonico-cloniques, suivies de coma, avec phase d'agitation chez l'enfant.

A l'électroencéphalogramme, les signes d'irritation, quand ils existent, sont transitoires et régressent spontanément.

5 - Modifications humorales

L'acide thiazolidine carboxylique à hautes doses, semble pouvoir créer des perturbations du pH et de la réserve alcaline, dans le sens d'une acidose métabolique. On étudiera aussi la PCO_2 et la PO_2 pour rechercher une acidose respiratoire associée provoquée par les crises convulsives.

D'après les expérimentations chez l'animal, l'A.T.C. provoquerait des modifications de la glycémie. Ce point serait à étudier plus complètement, surtout en ce qui concerne l'hypoglycémie de départ qui nous paraît la plus importante pour ce travail.

Si cette situation existait au début de l'intoxication chez l'enfant, elle pourrait contribuer naturellement à l'apparition précoce des convulsions.

Nous ne possédons pas, malheureusement, dans nos cas exposés précédemment, d'arguments formels en ce sens.

En cas de nouvelle intoxication de ce genre, il conviendrait évidemment de suivre très régulièrement l'évolution de la glycémie.

L'A.T.C. peut-il modifier d'autres constantes ? La calcémie ? Nous ne pouvons répondre. Néanmoins, pour la conduite thérapeutique, que nous envisageons dans le chapitre suivant, il serait bon d'éliminer une hypocalcémie éventuelle.

6 - Action des barbituriques

Ces derniers nous paraissent tout à fait indiqués pour ce qui est du traitement. Ils augmentent en effet, chez l'animal, la durée de survie au prix de petites dysrégulations thermiques, à des doses anesthésiques.

Ce point nous confirme, si besoin en était, le bien fondé de cette thérapeutique en cas d'intoxication par A.T.C. Nous y reviendrons dans le chapitre suivant.

o
o o
o

Nous allons aborder maintenant les moyens thérapeutiques que l'on peut utiliser en pareils cas et la conduite à tenir.

T H E R A P E U T I Q U E

Dans ce dernier paragraphe, notre but va être, non pas de passer en revue tous les moyens thérapeutiques applicables, mais d'essayer de dégager une attitude thérapeutique simple et efficace pour lutter contre les différentes manifestations engendrées par l'intoxication accidentelle par l'A.T.C.

Pour cela, nous envisagerons deux parties distinctes : celle du traitement purement symptomatique et celle du traitement "dit spécifique".

1 - TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Nous allons donc nous trouver devant un enfant présentant des convulsions suivies de troubles plus ou moins importants de la conscience.

§ La première démarche à faire vis-à-vis d'un tel état, est le maintien d'une ventilation pulmonaire efficace. Pour cela, on rétablira la perméabilité des voies aériennes supérieures, par la pose d'une canule de Mayo ou de Guédel, la position déclive, et des aspirations pharyngées répétées. En cas d'encombrement pulmonaire important, on pourra être amené à poser une sonde endotrachéale.

Il faut signaler à ce propos le risque de l'intubation dans le cas de crises convulsives : la contracture des mâchoires sur la sonde molle pourra entraîner une réduction importante du débit, avec ses conséquences anoxiques. On palie à cet inconvénient par la pose simultanée d'une canule de Mayo.

Cette correction des troubles respiratoires apparaît comme fondamentale dans ces conditions neurologiques. Le rétablissement de la perméabilité des voies aériennes est, non seulement vital, mais de plus, il contribue à améliorer les troubles encéphaliques dus à l'anoxie et à l'hypercapnie. Cette intubation, avec une sonde à ballonnet bien gonflé, permet, de plus, le lavage d'estomac si ce dernier est encore indiqué. Nous y reviendrons plus loin.

§ Dans un deuxième temps, on met en route le traitement anticomitial propre. Pour ce faire, on peut employer le Phénobarbital Sodique dont l'action est lente. Néanmoins, à condition de pouvoir ventiler artificiellement après intubation endotrachéale, il nous paraît préférable d'employer un barbiturique à action rapide, et courte, du type Eunotal, ou le diazepam, commercialisé sous le nom de Valium.

§ Les troubles de la conscience ne seront pas traités par les stimulants du système nerveux central. En effet, ces troubles influencent peu le pronostic dans la mesure où une surveillance clinique et une thérapeutique adéquates sont à même de maintenir l'équilibre des grandes fonctions, de prévenir l'infection et les complications de décubitus.

§ On pratiquera en parallèle une étude biologique des constituants plasmatiques, afin de corriger les moindres perturbations :

- une hypoglycémie, avec les risques de lésions cérébrales irréversibles.
- une acidose métabolique par étude du pH, de la réserve alcaline ; on étudiera aussi la PaO_2 et la PaCO_2 pour dépister une anoxie d'origine respiratoire, surajoutée.
- Le ionogramme sanguin, à la recherche d'une modification de la natrémie, de la chlorémie.
- La calcémie, qui est abaissée dans certaines crises convulsives.

Pour corriger tous ces troubles, on utilisera les solutés glucosés, le sérum bicarbonaté à 14 pour mille, avec une surveillance de la kaliémie

§ Ainsi, les deux buts fondamentaux de toutes ces thérapeutiques, sont-ils de maintenir les grandes fonctions vitales et de s'opposer au mieux à la constitution de lésions irréversibles au niveau du cerveau, en attendant l'évolution spontanée par élimination hépatique du produit absorbé, et de ses métabolites.

2 - TRAITEMENT SPECIFIQUE

a) Lavage gastrique :

L'évacuation gastrique doit être réalisée d'urgence moins de 30 à 45 minutes après l'ingestion. Au-delà, elle devient inutile, du fait de la rapidité du passage de la barrière digestive de l'A.T.C. Il ne faut pas oublier que le lavage d'estomac est formellement contre-indiqué en cas de troubles de la conscience, tout au moins en l'absence d'intubation trachéale par sonde à ballonnet bien gonflé : le risque d'inondation bronchique est alors trop grand.

Cette évacuation peut se faire de deux façons :

- * Soit par vomissements provoqués après absorption d'eau. Pour ce faire, on emploie le sirop d'Ipéca à la dose d'une cuillère à soupe, pour un enfant entre 18 mois et 4 ans.
- * soit par tubage gastrique par tube de Faucher. L'enfant en général est mis en position déclive. Le lavage est répété : 10 fois 100 cc par exemple. On emploie de l'eau ordinaire. Cette évacuation doit être aussi complète que possible.

b) Epuration rénale :

Comme nous l'avons vu lors du métabolisme de l'A.T.C. et du formol, cette technique nous semble tout à fait inutile. L'élimination se fait essentiellement par l'intermédiaire d'une dégradation métabolique hépatique et non par une excrétion rénale.

c) Cas des antidotes :

Que faire pour neutraliser cette dose importante d'A.T.C. faisant irruption dans le sang et le liquide céphalo-rachidien ? Existe-t'il des antidotes, des chélateurs ?

Deux problèmes se posent devant toute intoxication de ce genre.

- Neutraliser les grandes quantités d'A.T.C. passant dans le sang.

- Traiter l'intoxication cérébrale par le formol.

* Nous ne connaissons pas de produit capable de se comporter comme un antidote ou un chélateur vis-à-vis de l'A.T.C. Peut-être pouvons-nous, tout au plus, faire boire à l'enfant des boissons acides, afin de diminuer l'absorption intestinale de l'A.T.C. qui est, comme nous le savons, plus faible en milieu acide qu'alcalin.

* Pour ce qui est de la neutralisation de l'aldéhyde formique, nous connaissons un moyen :

En cas d'absorption digestive accidentelle de formol, on peut pratiquer un lavage d'estomac prudent, avec de l'eau, du charbon et 70 g d'urée environ. En effet, cette dernière va se combiner avec le formol qui est un produit avide de groupement NH_2 , en particulier ceux des protéines, qu'il coagule alors.

Est-il possible d'envisager pareille thérapeutique par voie veineuse ?...

En tout cas, dans cette optique, il serait intéressant de contrôler les variations de l'azotémie qui, normalement dans ce cas, devrait diminuer si les choses se passaient de façon identique dans le sang.

3 - CONDUITE A TENIR

Elle sera en partie dictée par la dose d'A.T.C. absorbée. Elle entraînera de toute façon une observation en milieu hospitalier.

A - Si cette dernière est inférieure à trente milligrammes par Kg de poids, on fera un lavage d'estomac et du Gardénal, en intra-musculaire. On surveillera l'enfant au point de vue clinique, afin de parer à toute éventualité.

B - Si la dose absorbée est supérieure à trente milligrammes par Kg, on adoptera la conduite suivante :

a) Absorption remontant à moins de 30 minutes :

L'enfant est en général encore conscient. Le protocole sera le suivant :

- Lavage d'estomac ;
- Boissons acides ;
- Correction hydro-électrolytique ;
- Anticomitiaux : Gardénal I.M. : 0,5 à 1 cg/Kg.
- Surveillance clinique et biologique :
 - . Glycémie,
 - . Azotémie.
- Dès que les convulsions apparaissent, on met l'enfant en position décline. On place une canule de Mayo ; on désobstrue. On intube la trachée avec une sonde à ballonnet et on fait un anticomitial à action rapide, type Valium ou Eunoctal. Cette technique nécessite une ventilation assistée.

b) Absorption remontant à plus de 30 minutes.

Si l'enfant est encore conscient, la marche à suivre sera la même que précédemment.

Si l'enfant est inconscient ou s'il convulse :

- Pas de lavage d'estomac ;
- Position décline ; désencombrement ;
- Canule de Mayo avec intubation endo-trachéale.
- Anticomitial d'action rapide avec ventilation assistée.
- Correction de l'acidose, des troubles de la glycémie, et de la calcémie s'ils existent.
- Surveillance clinique et biologique.

C - De toute façon, on n'omettra pas de faire un fond d'oeil, une ponction lombaire, ainsi que des contrôles électroencéphalographiques à distance de l'épisode aigu.

Tels sont les principaux moyens thérapeutiques à utiliser en cas de pareille intoxication accidentelle. Ils doivent être entrepris sans délai, et dans un centre hospitalier, afin de diminuer au maximum la survenue de complications qui pourraient être lourdes de conséquences.

o o
o o

CONCLUSIONS

L'HEPALIDINE, ou Acide thiazolidine carboxylique, hépato-protecteur de bonne tenue, constitue une arme dangereuse en cas de surdosage chez l'enfant de moins de cinq ans.

Il provoque un syndrome neurologique caractéristique avec crises convulsives généralisées, suivies d'une phase de coma plus ou moins brève. Ces manifestations sont en rapport avec un passage particulièrement important au niveau de la méninge. Ce passage s'atténue progressivement avec l'âge, pour disparaître complètement à l'adolescence. La toxicité cérébrale de cet A.T.C. ne paraît pas liée directement au produit lui-même mais à son métabolite, le formol.

Il semble d'autre part que l'ingestion accidentelle d'A.T.C. provoque des perturbations métaboliques de l'équilibre acido-basique et surtout de la glycémie. Il existe en effet une hypoglycémie de départ suivie d'une hyperglycémie.

L'absorption digestive rapide du produit (75 % de la dose ingérée en 30 minutes), rend pratiquement inutile, au-delà d'une heure, toute tentative de lavage gastrique.

En raison du métabolisme essentiellement hépatique de l'A.T.C et de ses produits de dégradation, toute épuration rénale par diurèse forcée s'avère inutile.

Sans désavouer le produit, les particularités de cette intoxication en l'absence d'antidote spécifique, doivent rendre attentifs les parents vis-à-vis du danger permanent que représentent la "pharmacie familiale" et le "médicament" en général, pour ces enfants en pleine découverte du monde qui les entoure.

B I B L I O G R A P H I E

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AEBI, H - EFREI, - SIEGENTHALER, P -
Helvet. Physiolog. Pharma. Col. Acta.
T. 15 - P. 150 - 1957
- 2 - ANGLELETTI, E -
Preparation and properties of a new thiazolidine der.
Boll. Chimico-farm - T. 104 ; P.86.8 - 1965
- 3 - BERNHEIM, F -
Journal Biolog. Chemist. T.186 - P.225 - 1950
- 4 - BERNHEIM, M
Intoxications accidentelles et thérapeutiques chez l'enfant.
Ped. 1959 - T.14 - P.787
- 5 - CARNEIROS et Coll.
Therapeutic studies of A.T.C in liver descases
Hospital Rio - T.75. P. 1187.92 - 1969
- 6 - CAROLI, J. - JULIEN C.
Semaine des Hôpitaux T. 9. P.539 - 1965
- 7 - CARRON R. - FRANCOIS R.
Intoxication chez des enfants et traitement. Masson 1955
- 8 - CAVALLINI - DEMARCO - MONDOUI - TRASARTI
Studies of metabolism of A.T.C by rate liver
Biochem. Biophy. Acta Dec. 1956
Amsterdam - T.29 - P.424.
- 9 - CHASSAGNE P. -
Intoxication accidentelle médicamenteuse chez l'enfant.
Cahiers Coll. de Méd. des Hôpitaux - T.5 - P.6 - 1964
- 10 - DANILIN, VA et Coll

- 11 - DELAS et ABELOUS
Comptes-rendus Société de Biologie - P.999 - 1926
-
- 12 - DORNIER R. -
Entretiens de Bichat 1968
Semaine thérapeutique 11 - 1968
-
- 13 - EGER W.
A.T.C : Detoxifying action in liver
Klinische T. Wochenschrift T.36. P.8 - 1958
-
- 14 - DEBEY - MAKENSIE
Journal of nutrition T. 66 - P.607 - 1958
-
- 15 - DEBEY - MAKENSIE
Journal of nutrition - T.150 - P.969 - 1958
-
- 16 - DEBEY - MAKENSIE - MAC KENSIE
Journal of nutrition Philadel. T.19 - P.607 - 1958
-
- 17 - FABRE G.
Thèse de Médecine - LYON 1963
-
- 18 - FOX -MW
Expérientia - T.22 - P.447-8 - 1966
-
- 19 - HARRIS J. - MAKENZIE
Journal Biol. Chem. - T.227 - P.393 - 1957
-
- 20 - HARRIS J. - MAKENZIE
Federat. Proc. - T.14. P.223 - 1955
Metabolism of CHOH and cyteine via thiazolidine
carboxylique Acide

...

- 21 - HELLMUT - IPPEN
Indee pharmacorum Stuttgart - 13 - H 1 - 3 - 1968
-
- 22 - JACOBZINER H. - RAYBIN HW
Poison central - Arch. de Pédiat.
T. 77 - P.467 - 1960 ,
-
- 23 - JACOBZINER H. - RAYBIN HW
Epidemiology of accidental chemical poisoning
Arch. Pediat. T. 78 - P.226 - 1961
-
- 24 - JOKONOVIC. M. - COTTEL L. -
Ann. de Med. Legale T.41 - P.439 - 41 - 1961
-
- 25 - KALFINIER A. - et Coll.
Radiat. Research - T.14 - P 23 - 1961
-
- 26 - KALUZNER A. - CZERNIAK P. - BERGMANN M.
Radiat. Research T.14 - P.23 - 1961
-
- 27 - KEWITZ - SCHELDE
Excretion et distribution du CHOH
Nainym. Schneideberg, Arch. Pharm. Exp. Path.
T. 259 - P.211.2 - 1968
-
- 28 - KINI - MM - COOPER JR -
Biochem Biophys. Acta - T.44 - P.559-69 - 1960
-
- 29 - LALLIER R.
Effet A.T.C. sur développement oeuf d'oursin
C.R. Soc. Biol. - Paris - T.158 - P.2029.32 - 1964
-
- 30 - MAITRE P. - CIER A.
Semaine des Hôpitaux - T.46. P. 2173 - 1963
-
- 31 - MATHEWS MB - VENNESLAND
J. Biol. Chem. - T.186 - P.667 - 1950

- 32 - MICHELS - CALHOUN - WRISTON
Biochem. Biophys. Acta - T.59 - P.408.13 - 1962
-
- 33 - NAKAO A. - GREENBERG DM
Journ. of Biological Chemistry
T. 230 (2) - P.603 - 620 - 1958
-
- 34 - NAKAO A. - WEINHOUSE
Arch. Biochem - T.42 - P.257 - 1953
-
- 35 - NICOLAIDIS S. - LEBEAU J. -
C.R. Soc. Biol. T. 163-7 - P. 1517 - 1520 - 1969
-
- 36 - OPITZ E. - NEUGERBAUER G. - MALORNY G.
Importance du foie dans le métabolisme CHOH
Nainym Schneideberg - Arch. Pharm. Path. Exp.
T.257 - P.50.1 - 1967
-
- 37 - PERES G. - JOUANNETEAU J. - ZWINGELSTEIN G.
Absorption digestive et fixation hépatique de A.T.C.
- Lyon Médical - T.45 - P.985 - 1964
- CR Soc. Biol. Paris - T.159 - P.1592-5 - 1965
-
- 38 - PITON Yves - Laboratoires Medial Ricker
Etude des phénomènes biologiques liés, chez animal, à une
intoxication aiguë à l'aide de l'A.T.C.
Non publié.
-
- 39 - PITON Yves - Laboratoires Medial Ricker
Interaction EU 2003 (A.T.C) à doses toxiques et pentobarbi-
tal à doses anesthésiques.
Non publié
-
- 40 - PITON Yves
Action de EU 2003 sur la glycémie chez le rat.
Non publié
-

- 41 - PLANCHU M. - CHAPUY P. - MALLURET J.
A new hepatoprotective agent
Lyon Médical T. 212 - P.985 - 1008 - 1964
-
- 42 - RIEMSCHEIDER R. -
Z. Natur. für Rorschg. 16b 75.76 - 1961
-
- 43 - ROBBA M.
Bulletin Soc. Chim. Franc. - T.5 - P. 1762.8 - 1969
-
- 44 - RATNER - CLARKE HT
Ann. Chem. Soc. T.59 - P.200 - 1937
-
- 45 - SERVIERE P.
Semaine Thérapeutique - 1965 - 5
-
- 46 - WALKENSTEIN - WEINHOUSE
J. Biol. Chem. - T. 200 - P.515 - 1953
-
- 47 - WEINHOUSE - FREIDMANN
J. Biol. Chem. T. 197 - P.733 - 1952
-
- 48 - WEITZEL G. - BUDDECKE E.
Z. Physiol. Chem. T. 317 - P.108 - 1960
-
- 49 - WILLIAMS J.
Detoxication mechanisms - Champann And Hall - 232 - 1959
-
- 50 - ZWINGELSTEIN G. - JOUANNETEAU J. - MENTZER
Com. Congres. Assoc. Fr. Avanc. Sciences Dijon - 1956
-
- 51 - X ...
Produits et Problèmes Pharmaceutiques
T. 19 - 11 - P. 557 - 1964.

T A B L E D E S M A T I E R E S

- Introduction	Page 1
- Pharmacologie	Page 5
- Toxicité chez l'enfant :	
Observations	Page 12
Résultats	Page 23
- Toxicité chez l'animal	Page 29
- Synthèse	Page 37
- Thérapeutique	Page 40
- Conclusions	Page 46
è Bibliographie	Page 47

